Medicina Clínica 158 (2022) 277–283

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Revisión

# Rabdomiólisis: un síndrome a tener en cuenta

Ramón Baeza-Trinidad

*Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro, Logroño, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*
Recibido el 29 de julio de 2021
Aceptado el 24 de septiembre de 2021
*On-line* el 3 de diciembre de 2021

*Palabras clave:*
Rabdomiólisis
Creatincinasa
Mioglobina
Fracaso renal agudo

RESUMEN

La rabdomiólisis es una entidad clínica caracterizada por la liberación de elementos intracelulares tras la destrucción del músculo esquelético. La tríada clásica se caracteriza por la presencia de dolor muscular, debilidad y orina oscura, asociada a elevación de la creatincinasa (CK). Las causas relacionadas con este síndrome son variadas, siendo la etiología traumática, inmovilización, sepsis, drogas, fármacos y alcohol, las más frecuentes. Los valores de CK son utilizados como diagnóstico y pronóstico, siendo la disfunción renal la complicación más grave. El tratamiento se basa en la fluidoterapia intensiva y precoz para evitar complicaciones renales.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Rhabdomyolysis: A syndrome to be considered

*Keywords:*
Rhabdomyolysis
Creatine kinase
Myoglobin
Acute kidney injury

ABSTRACT

Rhabdomyolysis is characterized by the release of intracellular elements after the destruction of skeletal muscle. Is characterized by the presence of muscle pain, weakness, and dark urine, associated with elevated creatine kinase (CK). The causes related to this syndrome are varied, being traumatic etiology, immobilization, sepsis, drugs and alcohol the most frequent. CK values are used for diagnosis and prognosis, being renal dysfunction the most serious complication. Treatment is based on early and intensive fluid therapy to avoid kidney complications.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Denominamos rabdomiólisis (RML) al síndrome caracterizado por la destrucción del músculo estriado (*rabdo-*: estriado, *mio-*: músculo, *-lisis*: destrucción), que desencadena la consecuente liberación de elementos intracelulares, tales como electrolitos, mioglobina, creatincinasa (CK) y aldolasa[1]. El primer caso de RML se registró en Alemania en 1881, pero fueron Bywaters y Beall quienes describieron este síndrome con detalle, a propósito de cinco casos en 1941, después de la Batalla de Londres durante la Segunda Guerra Mundial[2,3]. Tras sendos episodios de aplastamiento, los pacientes presentaban inflamación de extremidades, *shock* y fracaso renal, falleciendo posteriormente y observándose necrosis tubular en las necropsias.

## Fisiopatología

Independientemente de la etiología de la RML, la fase final se caracteriza por un aumento de calcio ionizado libre en el citoplasma debido a la depleción de trifosfato de adenosina (ATP) o por lesión directa y rotura de la membrana plasmática debido a la activación de proteasas, aumento de contractilidad muscular, disfunción mitocondrial y producción de radicales libres que conducen a la necrosis muscular[4,5]. Este hecho induce la liberación de diferentes proteínas intracelulares y electrolitos, provocando hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, acidosis metabólica e hipermagnesemia, especialmente cuando hay fracaso renal[6].

La mioglobina es una hemoproteína transportadora de oxígeno, cuya concentración muscular es aproximadamente del 1-2% del peso seco, que aparece en la circulación a las pocas horas después del daño muscular, con una vida media corta (1-3 h) y que es filtrada por los glomérulos renales y reabsorbida por los túbulos proximales[7]. La presencia de mioglobina en orina (mioglobinuria),

*Correo electrónico:* ramonbaezat@yahoo.es

https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.09.025
0025-7753/© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Descargado para Biblioteca Medica Hospital México (bibliomexico@gmail.com) en National Library of Health and Social Security de ClinicalKey.es por Elsevier en marzo 28, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

SHOUT
SHARE
IT

frecuente durante la RML, es visible cuando los niveles en orina son mayores a 100 mg/dL[8].

La CK es la enzima intracelular y mitocondrial más utilizada para diagnosticar y realizar el seguimiento de las lesiones musculares. Los niveles de CK tienen una gran variabilidad entre sujetos, considerada dentro de intervalo de normalidad los valores inferiores a 100-175 U/L en la mayoría de los estudios, y categorizada como RML a las cifras superiores a cinco veces el límite superior de la normalidad[9]. Se presenta con tres isoenzimas diferentes (MM, MB y BB), que a su vez, muestran dos subunidades, la cerebral (B) y muscular (M), siendo las isoenzimas MM y MB las más frecuentes en el músculo estriado[10]. En situación de daño muscular, su pico máximo se produce a las 13-24 h del pico de mioglobina, su semivida es de aproximadamente 36-48 h y los niveles disminuyen entre un 40-50% cada día en situaciones de normofunción renal[7]. Cabe destacar la elevación de CK asintomática, denominada hiperCKemia, generalmente detectada de manera accidental tras una analítica de rutina, que habitualmente muestra normalidad en las pruebas complementarias musculares, y la macroCK, formada por complejos de CK e inmunoglobulina, que constituye aproximadamente al 4% de las elevaciones asintomáticas de CK[11,12].

La aldolasa es una enzima glucolítica presente en muchos tejidos humanos como el músculo esquelético, hígado y cerebro. Pese a que se encuentra elevada tras una lesión muscular, su utilidad ha quedado relegada a aquellos pacientes con patología muscular y valores normales de CK[13].

La lactato deshidrogenasa (LDH) y la aspartato aminotransferasa (AST o GOT) son dos enzimas que, además de elevarse durante el daño muscular durante 6-10 días, se han descrito en multitud de enfermedades, por lo que no son consideradas[14,15].

## Etiología

El espectro etiológico de la RML es amplio, pasando en ocasiones desapercibido. Mientras que Zimmerman et al. utilizaron una clasificación basada en su mecanismo de lesión (hipóxico, físico, químico y biológico), la mayoría de los autores clasifican esta entidad según el agente causal[16]. Diversos estudios demuestran que las etiologías más frecuentes son la traumática, inmovilización, sepsis, fármacos, drogas, y el alcohol, mientras que en los niños son las infecciones virales y el ejercicio, además de las ya mencionadas[17–20].

### *Traumatismos*

Los traumatismos y las lesiones por aplastamiento que siguen a catástrofes naturales, accidentes y desastres con múltiples víctimas son causas frecuentes de RML. La compresión muscular aguda, la isquemia muscular y la inmovilización prolongada son los mecanismos más relacionados[2,21]. La RML ocurre hasta en el 85% de los pacientes con lesiones traumáticas, siendo estas las causas de RML más descritas, con una prevalencia del 30-40%[17,19,20,22]. La disfunción renal se produce en un 24% de los casos, mientras que la mortalidad es del 10%[19,23]. Los factores relacionados con un peor pronóstico son la edad avanzada, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la puntuación elevada en la escala *Injury Severity Score*, el *shock*, el coma y la sepsis[23,24].

### *Ejercicio físico*

La realización de ejercicio físico intenso es una causa infradiagnosticada de RML. Habitualmente se presenta en individuos no entrenados, aquellos que realizan algún tipo de ejercicio nuevo o de manera más intensa de lo habitual[25]. Los factores de riesgo relacionados son el bajo nivel de entrenamiento previo, una temperatura ambiente elevada, una ingesta hídrica baja, una mala alimentación y la coexistencia de otra causa de RML (tratamiento con estatinas, drogas ilícitas, miopatías)[25]. Pese a observarse elevaciones de CK superiores a 30.000 U/L, la RML por ejercicio tiene una buena respuesta a la fluidoterapia, con una baja prevalencia de disfunción renal. Los suplementos con creatina se han asociado a un aumento de riesgo de disfunción renal en RML inducida por el ejercicio[26].

### *Lesión eléctrica*

Pese a que su prevalencia es desconocida, se han descrito casos de RML secundaria a lesiones eléctricas de alto voltaje provocadas por rayos[27,28]. No hay datos concluyentes que asocien elevación significativa de CK y el uso de pistolas eléctricas (TASER®)[29].

### *Quirúrgicas e inmovilización prolongada*

La RML es una complicación a tener en cuenta en las intervenciones quirúrgicas, pudiendo presentarse en multitud de intervenciones, pero su prevalencia es difícil de especificar y se podría ver infraestimada en los estudios. La cirugía vascular es la causa quirúrgica más frecuente (5-8%), seguida de la cardiaca (6%) y la abdominal y torácica, con una elevada mortalidad en todas ellas[19,20]. Los factores relacionados en dicha asociación son el tiempo de inmovilización (más prevalente en aquellas de más de seis horas), el sexo masculino, el índice de masa corporal y comorbilidades tales como la hipertensión y la diabetes[6]. Las posiciones que más frecuentemente se asocian a RML en la inmovilización prolongada son el decúbito lateral, la de la litotomía, la sedestación, la fetal y el decúbito prono[30].

### *Convulsiones*

Las convulsiones son una causa probable de RML, con una frecuencia del 5-7%, debido al estrés muscular provocado tras los episodios, con una baja mortalidad[17,20]. Asimismo, se han reportado casos secundarios a medicación antiepiléptica en los días posteriores a la normalización de los valores de CK tras un evento crítico, como por ejemplo levetiracetam, ácido valproico, fenitoína y gabapentina, siendo un efecto secundario extremadamente raro con el uso de los mismos[31].

### *Hipertermia*

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) y la hipertermia maligna (HM) cursan con alteración del estado mental, rigidez, fiebre y disautonomía, presentando en la mayor parte de las ocasiones elevación de CK secundaria a la intensa contracción muscular (según la presentación clínica y el tiempo de evolución) y, en menor medida, mioglobinuria y FRA[32]. El SNM es un síndrome clínico asociado al uso de agentes antipsicóticos (neurolépticos) y antieméticos, mientras que la HM es un trastorno genético, predominantemente autosómico dominante, relacionado con agentes anestésicos y succinilcolina. Las cifras de CK durante los episodios son superiores a 1.000 U/L, normalizándose tras la resolución del cuadro[33]. Asimismo, se han descrito elevaciones de CK previas a un episodio de RML en pacientes con SNM y en familiares en pacientes con HM[34,35]. Según la literatura, el SNM forma parte del 0,5-8% de las causas de RML, con una tasa de evolución desfavorable mayor a un tercio, mientras que la HM es una causa menos frecuente de RML[17,20]. La RML también puede ser una complicación del golpe de calor[6].

### *Consumo de drogas o abuso de alcohol*

Las drogas ilícitas son una causa común de RML, con una frecuencia en torno al 35%, entre las que desatacan la heroína, la



Descargado para Biblioteca Medica Hospital México (bibliomexico@gmail.com) en National Library of Health and Social Security de ClinicalKey.es por Elsevier en marzo 28, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

**Tabla 1**
Fármacos relacionados con rabdomiólisis

| Grupo farmacológico | Fármacos |
|---|---|
| Antipsicóticos/antidepresivos | Amitriptilina, fluoxetina, haloperidol, litio, clorpromazina |
| Hipnóticos | Benzodiacepinas, barbitúricos |
| Antihistamínicos | Difenilamina |
| Anestésicos | Succinilcolina, propofol |
| Hipolipemiantes | Estatinas |
| | Ezetimiba |
| | Fibratos |
| Antibióticos | Polimixinas |
| | Oxazolidinonas |
| | Lipopéptidos |
| | Antituberculosos |
| | Inhibidores de la síntesis de proteínas |
| | Quinolonas |
| | Macrólidos |
| | Colistina |
| | Cotrimoxazol |
| Antivirales | Inhibidores de la proteasa |
| | Inhibidores de la integrasa |
| | Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa |
| | Oseltamivir |
| | Análogos de los nucleósidos |
| Antiparasitarios | Antipalúdicos |
| | Anfotericina B |
| | Antiprotozoarios |
| Otros | Glucocorticoides, colchicina, quinidina, salicilatos, tiazidas. . . |

cocaína, la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) y las anfetaminas, como las más descritas [17,22]. Se estima que en el 24% de los consumidores de cocaína se produce elevación de CK secundaria a la toxicidad muscular directa, la vasoconstricción y la isquemia muscular[36]. La RML relacionada con el consumo de heroína puede guardar relación con la adulteración de la misma por diferentes sustancias y por la inmovilidad posterior al consumo[36]. Las anfetaminas provocan daño muscular mediante diversos mecanismos, incluyendo el hipermetabolismo celular y la disminución de la perfusión muscular[37]. Al igual que los opiáceos, el alcohol puede provocar RML por miotoxicidad directa y por inmovilizaciones prolongadas, así como por la ausencia de su consumo que deriva en episodios de *delirium tremens*[17,36].

*Medicamentosa*

Cualquier fármaco que altere directa o indirectamente la producción o el uso de ATP por el músculo esquelético o aumente las necesidades energéticas que superen la tasa de producción de ATP, puede causar RML[22]. Este grupo etiológico tiene una mortalidad del 10,8%[38]. Se han descrito casos de RML secundarios al uso de múltiples fármacos, entre ellos, diversos antibióticos, antivirales y antiparasitarios (tabla 1), sobre todo en combinación con estatinas, el grupo farmacológico más frecuente[38–40].

Las estatinas forman parte de menos del 5% de los casos de RML, entre las que destaca la simvastatina como la más frecuente, el doble que atorvastatina, con una tasa de incidencia por año de tratamiento de 0,0042%[19,20,38,41,42]. Dicha incidencia aumenta en las asociaciones hipolipemiantes de estatinas y fibrato[41]. Es preciso recalcar la retirada de la cerivastatina en 2001 debido a su asociación con RML y mortalidad. Pese a que la hiperCKemia es la situación más frecuentemente relacionada, se puede observar RML con clínica muscular variada. Los mecanismos por los cuales las estatinas pueden inducir lesiones musculares no están bien establecidos. Se han descrito múltiples factores desencadenantes, tales como su influencia en la excitabilidad de la membrana, en la función mitocondrial mediada por la reducción de los niveles de ubiquinona (coenzima Q10), en la alteración de la homeostasis del calcio y la inducción de apoptosis del músculo esqueléticos[43]. Los factores de riesgo asociados a la toma de estatinas y la presencia de RML son la edad superior a 80 años, la fragilidad, la disfunción renal o hepática, el hipotiroidismo, el consumo de alcohol, el ejercicio excesivo y el tratamiento asociado con agentes que afectan al sistema de citocromo P450[42]. Este grupo farmacológico se ha descrito como desencadenante de polimiositis asociada a anticuerpos anti-HMGCR[44].

*Infecciosa*

La etiología infecciosa forma parte del 10-16% de los casos de RM, con un pronóstico desfavorable de alrededor del 40%[17,19]. Los mecanismos propuestos son la hipoxia tisular, la invasión directa del músculo y mecanismos que implican a las endotoxinas, en ocasiones agravado por el uso de tratamiento[6]. Múltiples bacterias, virus, hongos y protozoos pueden provocar RML, siendo la influenza A, B y el VIH las más frecuentes[6]. Recientemente se han descrito casos secundarios a infección por SARS-CoV2[45]. Entre las bacterias más frecuentes se encuentran, *Legionella* sp., *Streptococcus* sp., y las enterobacterias, sobre todo en casos de sepsis[6,19].

*Trastornos hereditarios*

Los trastornos hereditarios del metabolismo de los carbohidratos, de lípidos y mitocondriales han sido descritos como causas de RML en sujetos con intolerancia al ejercicio y elevación de CK, sobre todo en pacientes con ingesta inadecuada. El déficit de carnitina palmitoiltransferasa (un trastorno autosómico recesivo) es la enfermedad hereditaria más relacionada, seguido del síndrome de McArdle (déficit de miofosforilasa) y del déficit de mioadenilato deaminasa o MADA[1,6,22]. Pese a que el diagnóstico definitivo se realiza mediante estudio genético, tras la sospecha inicial podría ser útil la realización de estudio analítico completo (incluyendo carnitina libre y total, lactato, piruvato y cetonas), así como la realización de una prueba de esfuerzo o curva de lactato y amonio. Esta se basa en la colocación de esfigmomanómetro en el brazo dominante, por encima de la flexura del codo, produciendo opresión en los músculos del antebrazo inflando el manguito a una determinada presión, posteriormente, el paciente realiza ejercicio muscular, apretando y soltando el puño y extrayéndose analítica con lactato y amonio a los 1, 2, 5 y 10 min tras acabar el ejercicio. En sujetos normales se observa una elevación paulatina de lactato y amonio. En aquellos pacientes con defectos del metabolismo de carbohidratos (McArdle), se observa una elevación normal de amonio sin elevación de lactato (curva de amonio positiva y plana de lactato), mientras que en aquellos con déficit de MADA los resultados son inversos, y en aquellos trastornos del metabolismo de los lípidos no se objetivarían alteraciones[46]. La presencia de cetonuria nos puede hacer sospechar la existencia de miopatía metabólica. En multitud de ocasiones es necesaria la biopsia muscular para confirmar el diagnóstico. Pese a que no se dispone de un tratamiento dirigido, es recomendable la adecuación del ejercicio físico, según la vía metabólica alterada y tratamiento dietético.

*Otras causas*

Se han descrito casos de RML en pacientes con trastornos endocrinos como hipo e hipertiroidismo, hiperaldosteronismo, diabetes mellitus y cetoacidosis diabética[6,18,20,22].

## Manifestaciones clínicas

Los síntomas iniciales de RML son extremadamente variables y generalmente reflejan el proceso de la enfermedad primaria



Descargado para Biblioteca Medica Hospital México (bibliomexico@gmail.com) en National Library of Health and Social Security de ClinicalKey.es por Elsevier en marzo 28, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

causante. La tríada característica consta de dolor muscular, generalmente moderado, debilidad y orina oscura, estando ausente hasta en el 50% de los casos[47,48]. Los grupos musculares más frecuentemente afectados son los músculos proximales de las extremidades inferiores y la zona lumbar, en muchas ocasiones asemejando una trombosis venosa profunda y un cólico renal[22]. Los músculos afectados pueden verse aumentados de volumen y pueden objetivarse alteraciones cutáneas que indican necrosis por presión. El cambio de coloración en la orina correspondiente a la cantidad de mioglobinuria es, en ocasiones, el síntoma inicial. Las manifestaciones generales incluyen malestar general, fiebre, taquicardia, náuseas y vómitos[4].

## Complicaciones

Las complicaciones agudas están relacionadas con las alteraciones iónicas provocadas tras la destrucción muscular. La hiperpotasemia, que se produce de manera aguda, puede provocar arritmias cardiacas. Incluso una necrosis aguda de solo 100 g de masa muscular podría aumentar el potasio en 1 mEq/L[4]. Los niveles séricos de calcio son inicialmente bajos, sobre todo en aquellos pacientes con enfermedad renal, pero durante la fase de recuperación deben volver a la normalidad[49]. La liberación de proteasas puede provocar disfunción hepática en un 25% de los pacientes con RML[50].

La liberación de sustancias protrombóticas durante la destrucción muscular activa la cascada de la coagulación, pudiendo desencadenar el síndrome de coagulopatía intravascular diseminada, siendo una complicación tardía (12-72 h)[51].

El síndrome compartimental es una complicación grave asociada más frecuentemente a las lesiones musculares acompañadas de fractura, sobre todo en la tibia y antebrazo[52]. La entrada masiva de calcio y sodio promueve la acumulación de líquido extracelular dentro de las células, provocando edema local y un aumento en presión intramuscular, impidiendo la circulación sanguínea en la zona e intensificando así el edema[51]. El síntoma característico es el dolor muscular mayor del esperado, acompañado de palidez, ausencia de pulso y, en casos graves, isquemia de la extremidad.

### *Fracaso renal agudo*

El fracaso renal agudo (FRA) es la complicación más importante de la RML. Su frecuencia es muy variable, estimándose cifras de 10-50% y una mortalidad también variable de 3-32% que asciende hasta más de un 50% en pacientes críticos[17,53–55]. Las intoxicaciones por drogas y el abuso de alcohol son las etiologías de RML más relacionadas con el FRA[17]. El mecanismo lesivo que provoca FRA viene determinado por tres mecanismos; vasoconstricción, isquemia y lesión tubular directa. Durante la destrucción muscular, el líquido intracelular es secuestrado en el espacio extracelular, lo que provoca una situación de hipovolemia y activando el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que a su vez aumenta la producción de moléculas vasoconstrictoras e inhibe la producción de prostaglandinas, disminuyendo así el flujo renal[18]. Por otra parte, la mioglobina, junto con la depleción de volumen y la vasoconstricción renal, ejerce un efecto citotóxico sobre la nefrona, tanto directamente interactuando con la proteína de Tamm-Horsfall, así como a través del hierro libre liberado tras su degradación[1,21,56]. La presencia de acidosis potencia la nefrotoxicidad de la mioglobina mediante la formación de cilindros y la obstrucción tubular, particularmente en los túbulos contorneados distales[18].

Pese a que no está estandarizado ningún valor de corte de mioglobina que provoque lesión renal, se ha descrito que cifras elevadas de mioglobina (15-20 mg/L) están relacionadas con el valor de creatinina, el desarrollo de FRA y la necesidad de hemodiálisis[57]. No se ha encontrado asociación entre los valores de mioglobina urinaria y el FRA[58]. No existe un valor umbral definido de CK relacionada con el riesgo de FRA, pero su proporción aumenta en niveles superiores a 15.000 U/L, siendo incierto en cifras inferiores[19,53,54]. Una revisión reciente relaciona los niveles de LDH con empeoramiento de función renal[59].

**Tabla 2**
Variables de la puntuación de fracaso renal agudo en rabdomiólisis[20]

| Variable | Puntuación |
|---|---|
| *Edad* | |
| 50-70 años | 1,5 |
| 70-80 años | 2,5 |
| > 80 años | 3 |
| Sexo femenino | 1 |
| *Creatinina inicial* | |
| 1,4-2,2 mg/dL | 1,5 |
| > 2,2 mg/dL | 3 |
| Calcio inicial < 7,5 mg/dL | 2 |
| CK inicial > 40.000 U/L | 2 |
| Etiología diferente a convulsiones, síncope, ejercicio, estatinas o miositis | 3 |
| *Fosfato inicial* | |
| 4-5,4 mg/dL | 1,5 |
| > 5,4 mg/dL | 3 |
| Bicarbonato inicial < 19 mEq/L | 2 |

Una puntuación < 5 indica un riesgo bajo de fracaso renal o muerte y > 6 indica la necesidad de terapia de protección renal.
CK: creatincinasa; mg/dL: miligramos/decilitro; U/L: unidades/litro; mEq/L: miliequivalentes/litro.

McMahon et al. propusieron un índice de FRA en RML (tabla 2), donde se incluyen las variables edad, sexo, etiología y los valores analíticos iniciales de creatitina, CK, fosfato, bicarbonato y calcio[20]. Una puntuación de McMahon inferior a cinco indica un riesgo de 2-3% de FRA o muerte, mientras que una puntuación superior a 10 eleva el riesgo a 52-61,2%[20]. Cifras superiores a seis reflejan lesión renal y, según los autores, estarían indicadas las terapias de protección renal[20].

## Diagnóstico etiológico

La evaluación diagnostica de la RML debe realizarse en pacientes con síntomas musculares agudos, en aquellos con orina oscura en presencia de mioglobinuria o en aquellos con intolerancia al ejercicio (fig. 1). La confirmación de RML viene sujeta a la elevación de CK, cuya seriación y monitorización es necesaria para conocer la situación temporal de la RML y el pronóstico[19,53,54]. Asimismo, las cifras de CK estratifican la gravedad de RML. Cifras inferiores a 5.000 U/L (RML ligera) tienen una baja probabilidad de desarrollar afectación renal, mientras que aquellas entre 5.000-15.000 U/L (moderada) tienen un riesgo elevado de fracaso renal y aquellas > 15.000 U/L (grave) presentan una elevado riesgo de diálisis[21].

La historia clínica y la exploración física son la base fundamental para realizar el diagnostico etiológico de la elevación de CK, incluyendo antecedentes personales, traumáticos, inmovilización, hábitos tóxicos, tratamientos y síntomas que orienten hacia una causa infecciosa. Conjuntamente a los valores de CK, se solicitarán los valores de mioglobina y la presencia de mioglobinuria, además de los parámetros requeridos con base en la sospecha etiológica como gasometría, hemograma, coagulación y examen toxicológico.

La biopsia muscular y el electromiograma no son necesarios, aunque pueden utilizarse para confirmar el diagnóstico de RML y podrían realizarse ante la sospecha de miopatía metabólica o inflamatoria[6]. Para la realización de una biopsia muscular se debería esperar varias semanas o meses después del evento clínico, ya que los resultados de una biopsia generalmente no serán informativos en etapas iniciales[21]. Ante la sospecha de intolerancia al



Descargado para Biblioteca Medica Hospital México (bibliomexico@gmail.com) en National Library of Health and Social Security de ClinicalKey.es por Elsevier en marzo 28, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

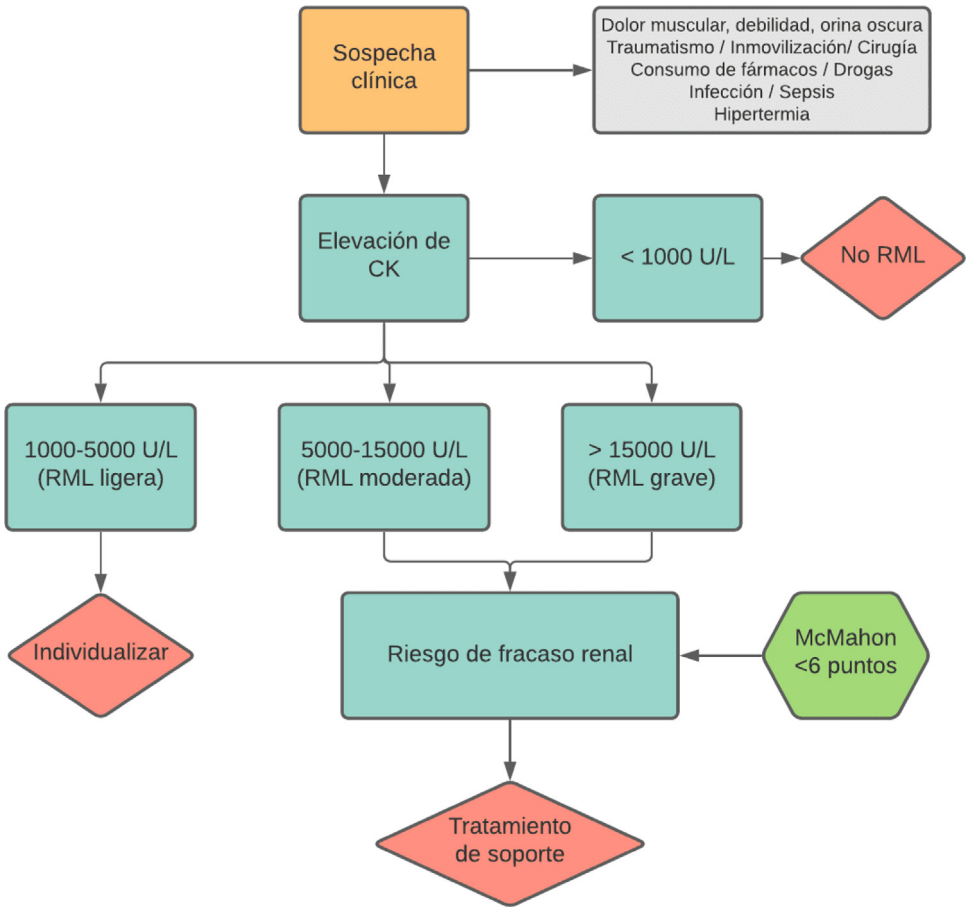


**Figura 1.** Evaluación ante la sospecha de rabdomiólisis.

CK: creatinincinasa; U/L: unidades/litro; RML: rabdomiólisis.

**Tabla 3**
Tratamiento de la rabdomiólisis

| | |
|---|---|
| Fluidoterapia | Reposición de volumen prematura e intensa, sobre todo en RML moderada-grave<br>Administración de fluidoterapia a ritmo de 1 L/h (por ejemplo, en fases iniciales suero salino y posteriormente combinación con suero glucosado)<br>Según diuresis y evolución, disminuir a 300-500 mL/h<br>Valorar la administración de diuréticos de asa ante la hiperhidratación |
| Bicarbonato | 50 mEq/ litro en cada 2-3 L de fluidoterapia<br>Recomendado sobre todo en rabdomiólisis moderada-grave<br>El objetivo es alcanzar valores de pH urinario > 6,5<br>Limitado su uso si hipocalcemia, pH arterial < 7,5 o bicarbonato sérico < 30 mEq/L |
| Manitol | No existe consenso en su uso<br>Uso recomendado si no se alcanzan diuresis iniciales de 300 mL/h<br>Administración de 1 g/kg durante 4 h<br>Contraindicado en pacientes anúricos y suspender ante anión gap > 55 mOsm/kg |
| TRR | Uso en alteraciones hidroelectrolíticas que no responden al manejo conservador, hiperhidratación o anuria |

RML: rabdomiólisis; mL: mililitros; mEq: miliequivalentes; mOsm: miliosmoles; TRR: terapia de reemplazo renal.

ejercicio o miopatía metabólica se podrá hacer el test del ejercicio o curva de lactato-amonio como prueba diagnóstica no invasiva[46].

## Tratamiento

Cuando sospechamos RML, independientemente de la causa, el objetivo más importante es preservar la función renal (tabla 3). Este objetivo es aún más importante en aquellos pacientes con RML moderada-grave, o lo que es lo mismo, valores de CK superiores a 15.000 U/L o puntuación en índice de McMahon superior a 10[20,21]. La prevención renal debe iniciarse lo antes posible administrando fluidoterapia para mantener o mejorar la perfusión renal, minimizar la lesión isquémica y para aumentar la tasa de flujo de orina, lo que limitará la formación de cilindros intratubulares al diluir la concentración de pigmento hemo dentro del líquido tubular, eliminar los cilindros intratubulares que obstruyen parcialmente y aumentar la excreción urinaria de potasio[18]. Se ha demostrado que la premura en la reposición de volumen es directamente proporcional a la progresión a FRA[21,22]. Pese a que se establece la necesidad de reposición de volumen, la composición del fluido utilizado para ello sigue siendo controvertida, sin disponerse de ensayos clínicos ni recomendaciones claras al respecto[60]. Estudios realizados con ringer lactato, suero glucosado, salino isotónico e hipotónico han demostrado beneficios, sin diferencias claras entre ellos en cuanto a tiempo hasta la normalización de CK y pronóstico favorable, siendo primordial la individualización de cada caso[60]. Los pacientes con RML pueden requerir elevadas cantidades de fluidoterapia a un ritmo inicial de hasta 1,5 L/h y, posteriormente, de 300-500 mL/h[6].

La administración de bicarbonato va dirigida a la alcalinización de la orina (pH > 6,5), con objeto de prevenir la precipitación de mioglobina en los túbulos renales y la disfunción renal. Su uso parece estar más recomendado en aquellos pacientes con RML moderada-grave sin hipocalcemia, con pH arterial inferior a 7,5 y bicarbonato sérico inferior a 30 mEq/L[21]. Su utilidad es contradictoria para algunos autores, no observándose beneficios cuando es administrado conjuntamente con suero salino en comparación con ringer lactato[1,61]. La dosis recomendada es 44-50 mEq por cada 2 L de



Descargado para Biblioteca Medica Hospital México (bibliomexico@gmail.com) en National Library of Health and Social Security de ClinicalKey.es por Elsevier en marzo 28, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

suero[60]. No hay consenso en el uso de manitol. Su uso se recomienda si la fluidoterapia por sí sola no produce una diuresis superior a 300 mL/h y contraindicado en pacientes anúricos[18]. Durante su uso debe realizarse un control de la osmolaridad plasmática y del anión gap y debe suspenderse si es superior a 55 mOsm/kg[1]. La administración de diuréticos de asa no ha demostrado una clara mejoría, además de poder disminuir el pH urinario[51].

Para realizar un manejo de fluidoterapia adecuado podríamos comenzar con solución salina intravenosa a 1 L/h. Posteriormente administrar 500 mL de solución salina isotónica, alternando con 500 mL de glucosa al 5%, manteniendo el ritmo de infusión a 1 L/h además de agregar 50 mEq de bicarbonato por cada 2-3 L para mantener el pH urinario > 6,5. Una vez se haya establecido la diuresis, si esta no es superior a 300 mL/h, sería valorable administrar una solución de manitol al 20% (1 g/kg) durante 4 h. El tratamiento debería mantenerse hasta confirmarse el descenso progresivo de las cifras de CK y de la mioglobinuria, con especial atención al riesgo de la sobrecarga hídrica[21,60]. Es recomendable el control de iones (potasio y calcio), pH plasmático y monitorización electrocardiográfica ante dichas alteraciones[1]. El uso de terapia de reemplazo renal queda limitada a las alteraciones electrolíticas potencialmente mortales (hipercalcemia, hiperpotasemia) que no responden al tratamiento inicial, hiperhidratación o en el fracaso renal anúrico[6,18,62].

## Conclusiones

La RML es una entidad clínica a tener en cuenta debido a su etiología variada y potenciales complicaciones, cuyo diagnóstico etiológico se fundamenta en una buena anamnesis y exploración física. El tratamiento, basado en reposición de volumen debe ser instaurado de manera precoz para mantener o mejorar la función renal y evitar la complicación más frecuente y mortal, el fracaso renal agudo. El volumen total requerido debe ser individualizado y ajustado según diuresis. Pese a que no existe consenso sobre la composición del fluido a utilizar, su uso es aún más importante en aquellos pacientes con valores de CK superiores a 15.000 U/L.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

## Bibliografía


1. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. N Engl J Med. 2009;361:62–72.
2. Bywaters EG, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. Br Med J. 1941;1:427–32.
3. Beall D, Bywaters EG, Belsey RH, Miles JA. Crush Injury with Renal Failure. Br Med J. 1941;1:432–4.
4. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. Eur J Intern Med. 2007;18:90–100.
5. Knochel JP. Mechanisms of rhabdomyolysis. Curr Opin Rheumatol. 1993;5:725–31.
6. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. Neth J Med. 2009;67:272–83.
7. Beetham R. Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. Ann Clin Biochem. 2000;37:581–7.
8. Knochel JP. Rabdomyolysis and myoglobinuria. Annu Rev Med. 1982;33:435–43.
9. Stahl K, Rastelli E, Schoser B. Systematic review on the definition of rhabdomyolysis. J Neurol. 2010;267:877–82.
10. Bessman SP, Carpenter CL. The Creatine-Creatine Phosphate Energy Shuttle. Ann Rev Biochem. 1985;54:831–62.
11. Falsaperla R, Parano E, Romano C, Pratico AD, Pavone P. HyperCKemia as a biomarker for muscular diseases. Clin Ter. 2010;161:185–7.
12. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Aggarwal R. Approach to asymptomatic creatine kinase elevation. Cleve Clin J Med. 2016;83:37–42.
13. Nozarki K, Pestronk A. High aldolase with normal creatine kinase in serum predicts a myopathy with perimysial pathology. J Neurol. 2009;80:904–8.
14. Brancaccio P, Buonauro R, Maffulli N, Limongelli FM. Serum enzyme monitoring in sports medicine. Clin Sports Med. 2008;27:1–7.
15. Mathur T, Manadan AM, Thiagarajan S, Hota B, Block JA. Serum transaminases are frequently elevated at time of diagnosis of idiopathic inflammatory myopathy and normalize with creatine kinase. J Clin Rheumatol. 2014;20:130–2.
16. Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis. Chest. 2013;144:1058–65.
17. Melli G, Chaudhry V, Conrblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. Medicine (Baltimore). 2005;84:377–85.
18. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. Crit Care. 2016;20:135.
19. Baeza-Trinidad R, Brea-Hernando A, Morera-Rodriguez S, Brito-Diaz Y, Sanchez-Hernandez S, Ramalle-Gomara E. Creatinine as predictor value of mortality and acute kidney injury in rhabdomyolysis. Intern Med J. 2015;45:1173–8.
20. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. JAMA Intern Med. 2013;173:1821–8.
21. Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, Lerma EV. Rhabdomyolysis. Dis Mon. 2020;66:101–5.
22. Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis - an overview for clinicians. Crit Care. 2005;9:158–69.
23. Sovik S, Isachsen MS, Nordhuus KM, Tveiten CK, Eken T, Sunde K. Acute kidney injury in trauma patients admitted to the ICU: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2019;45:407–19.
24. Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. J Trauma. 1974;14:187–96.
25. Furman J. When exercise causes exertional rhabdomyolysis. JAAPA. 2015;28:38–43.
26. Sandhu RS, Como JJ, Scalea TS, Betts JM. Renal failure and exercise-induced rhabdomyolysis in patients taking performance-enhancing compounds. J Trauma. 2002;53:761–4.
27. Brumback RA, Feeback DL, Leech RW. Rhabdomyolysis following electrical injury. Semin Neurol. 1995;15:329–34.
28. Watanabe N, Inaoka T, Shuke N, Takahashi K, Aburano T, Chisato N. Acute rhabdomyolysis of the soleus muscle induced by a lightning strike: magnetic resonance and scintigraphic findings. Skeletal Radiol. 2007;36:671–5.
29. Kroll MW, Witte KK, Ritter MB, Kunz SN, Luceri RM, Criscione JC. Electrical weapons and rhabdomyolysis. Forensic Sci Med Pathol. 2021;17:58–63.
30. Szewczyk D, Ovadia P, Abdullah F, Rabinovici R. Pressure-induced rhabdomyolysis and acute renal failure. J Trauma. 1998;44:384–8.
31. Jiang W, Wang X, Zhou S. Rhabdomyolysis induced by antiepileptic drugs: characteristics, treatment and prognosis. Expert Opin Drug Saf. 2016;15:357–65.
32. Velamoor VR. Neuroleptic malignant syndrome Recognition, prevention and management. Drug Saf. 1998;19:73–82.
33. Adityanjee. The myth of elevated serum creatine phosphokinase level and neuroleptic malignant syndrome. Br J Psychiatry. 1991;158:706–7.
34. Ali SZ, Taguchi A, Rosenberg H. Malignant hyperthermia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2003;17:519–33.
35. Hermesh H, Manor I, Shiloh R, Aizenberg D, Benjamini Y, Munitz H. High serum creatinine kinase level: possible risk factor for neuroleptic malignant syndrome. J Clin Psychopharmacol. 2002;22:252–6.
36. Richards JR. Rhabdomyolysis and drugs of abuse. J Emerg Med. 2000;19:51–6.
37. Carvalho M, Carmo H, Costa VM, Capela JP, Pontes H, Remiao F, et al. Toxicity of amphetamines: an update. Arch Toxicol. 2012;86:1167–231.
38. Oshima Y. Characteristics of drug-associated rhabdomyolysis: analysis of 8,610 cases reported to the U.S. Food and Drug Administration. Intern Med. 2011;50:845–53.
39. Deljehier T, Pariente A, Miremont-Salame G, Haramburu F, Nguyen L, Rubin S. Rhabdomyolysis after co-administration of a statin and fusidic acid: an analysis of the literature and of the WHO database of adverse drug reactions. Br J Clin Pharmacol. 2018;84:1057–63.
40. Cervellin G, Comelli I, Benatti M, Sanchis-Gomar F, Bassi A, Lippi G. Non-traumatic rhabdomyolysis: Background, laboratory features, and acute clinical management. Clin Biochem. 2017;50:656–62.
41. Antons KA, Williams CD, Baker SK, Philips PS. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. Am J Med. 2006;119:400–9.
42. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Ochsner J. 2015;15:58–69.
43. Tomaszewski M, Stepien KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. Statin-induced myopathies. Pharmacol Rep. 2011;63:859–66.
44. Adler BL, Christopher-Stine L. Triggers of inflammatory myopathy: insights into pathogenesis. Discov Med. 2018;25:75–83.
45. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. Emerg Infect Dis. 2020;26:1618–20.
46. Sanjurjo E, Laguno M, Bedini JL, Miro O, Grau JM. Prueba de ejercicio con isquemia en el antebrazo Estandarización y valor diagnóstico en la identificación de la enfermedad de McArdle. Med Clin (Barc). 2004;122:761–6.
47. Clozel M, Anand R, Cooper C, Morrow J. Resolution of muscle calcification in rhabdomyolysis and acute renal failure. Ann Intern Med. 1978;89:928–30.
48. Gabow PA, Keahny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. Medicine (Baltimore). 1982;61:141–52.
49. Akmal M, Bishop JE, Telfer N, Norman AW, Massry SG. Hypocalcemia and hypercalcemia in patients with rhabdomyolysis with and without acute renal failure. J Clin Endocrinol Metab. 1986;63:137–42.
50. Akmal M, Massry S. Reversible hepatic dysfunction associated with rhabdomyolysis. Am J Nephrol. 1990;10:49–52.
51. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. Eur J Intern Med. 2008;19:568–74.




Descargado para Biblioteca Medica Hospital México (bibliomexico@gmail.com) en National Library of Health and Social Security de ClinicalKey.es por Elsevier en marzo 28, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

52. McQueen MM, Gaston P, CourtBrown CM. Acute compartment syndrome: Who is at risk? J Bone Joint Surg Br. 2000;82:200–3.
53. Zutt R, Van der Kooi AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, de Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. Neuromuscul Disord. 2014;24:651–9.
54. Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, Arisz L. Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. Nephrol Dial Transplant. 1994;9:637–41.
55. de Meijer AR, Fikkers BG, de Keijzer MH, Van Engelen BG, Drenth JP. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey. Intensive Care Med. 2003;29:1121–5.
56. Boutaud O, Roberts LJ. Mechanism-based therapeutic approaches to rhabdomyolysis-induced renal failure. Free Radic Biol Med. 2011;51:1062–7.
57. Premru V, Kovac J, Ponikvar R. Use of myoglobin as a marker and predictor in myoglobinuric acute kidney injury. Ther Apher Dial. 2013;17:391–5.
58. Rodríguez-Capote K, Balion CM, Hill SA, Cleve R, Yang L, El Sharif A. Utility of urine myoglobin for the prediction of acute renal failure in patients with suspected rhabdomyolysis: a systematic review. Clin Chem. 2009;55:2190–7.
59. Heidari Beigvand H, Heidari K, Hashemi B, Saberinia A. The Value of Lactate Dehydrogenase in Predicting Rhabdomyolysis-Induced Acute Renal Failure; a Narrative Review. Arch Acad Emerg Med. 2021;9:e24.
60. Scharman EJ, Troutman WG. Prevention of kidney injury following rhabdomyolysis: a systematic review. Ann Pharmacother. 2013;47:90–105.
61. Cho YS, Lim H, Kim SH. Comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% saline in the treatment of rhabdomyolysis induced by doxylamine intoxication. Emerg Med J. 2007;24:276–80.
62. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. Crit Care. 2014;18:224.



Descargado para Biblioteca Medica Hospital México (bibliomexico@gmail.com) en National Library of Health and Social Security de ClinicalKey.es por Elsevier en marzo 28, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.